

①

Int. Cl.:

C 07 d

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



②

Deutsche Kl.: 12 p, 5

⑩

⑪

Offenlegungsschrift 2011 087

⑫

Aktenzeichen: P 20 11 087.6

⑬

Anmeldetag: 9. März 1970

⑭

Offenlegungstag: 24. September 1970

Ausstellungspriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum: 10. März 1969

⑰

Land: Schweiz

⑱

Aktenzeichen: 3583-69

⑤

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung eines neuen Azepinderivats

⑩

Zusatz zu: —

⑪

Ausscheidung aus: —

⑫

Anmelder: J. R. Geigy AG, Basel (Schweiz)

Vertreter: Zumstein, Dr. F.; Assmann, Dr. E.; Koenigsberger, Dr. R.;
Holzbauer, Dipl.-Phys. R.; Zumstein jun., Dr. F.; Patentanwälte,
8000 München

⑬

Als Erfinder benannt: Schindler, Dr. Walter, Riehen, Basel (Schweiz)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

BEST AVAILABLE COPY

ORIGINAL INSPECTED

9.70 009 839/2267

6/100

DT 2011087

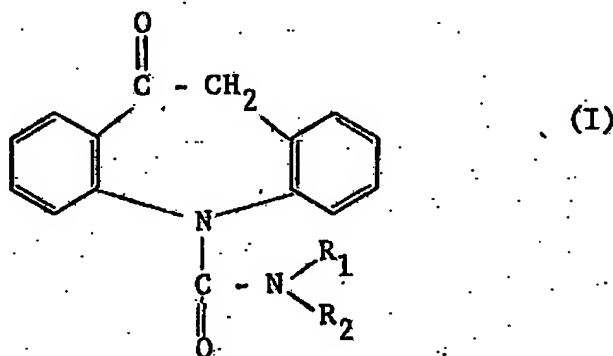
Dr. F. Zumstein sen. - Dr. E. Asmann
 Dr. R. Koenigsberger - Dipl. Phys. R. Holzbauer
 Dr. F. Zumstein jun.
 Patentanwälte
 8 München 2, Bräuhausstraße 4/II

4-3001 *

Verfahren zur Herstellung eines neuen Azepinderivats

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Azepinderivat, ein Verfahren zu seiner Herstellung, Arzneimittel, welche die neue Verbindung enthalten und deren Verwendung.

Ein Azepinderivat der Formel I,



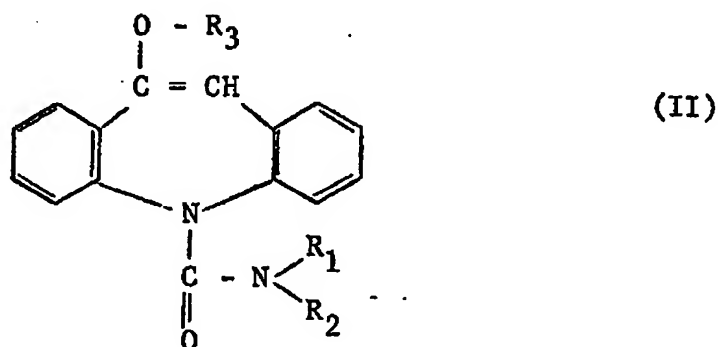
in welcher R_1 und R_2 Wasserstoff bedeuten, ist bis jetzt nicht bekannt geworden.

Wie nun gefunden wurde, besitzt diese neue Verbindung, nämlich das 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz [b,f]azepin-5-carboxamid, wertvolle pharmakologische Eigenschaften und einen besonders hohen therapeutischen Index. Es wirkt bei peroraler oder rektaler Verabreichung zentraldämpfend, wie z.B. im Beobachtungstest nachge-

2011087

wiesen werden kann; ferner wirkt es antikonvulsiv, zentralmuskel-relaxierend und hemmt die Kampfreaktion der Maus. Diese Wirkungs-qualitäten, welche durch ausgewählte Standardversuche [vgl. R. Domenjoz und W. Theobald, Arch.Int.Pharmacodyn. 120, 450 (1959) und W. Theobald et al., Arzneimittel-Forsch. 17, 561 (1967)] erfasst werden, charakterisieren die Verbindung als geeignet zur Behandlung von psychosomatischen Störungen, Epilepsie, Trige-minusneuralgie und zerebraler Spastik.

Eine Verbindung der Formel I wird erfindungsgemäss hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel II,



in welcher R_1 und R_2 die unter Formel I angegebene Bedeutung haben und R_3 die Methylgruppe bedeutet, hydrolysiert.

Das 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carbox-amid der Formel I wird hergestellt, indem man 10-Methoxy-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid hydrolysiert. Die Hydrolyse wird vorzugsweise in einer verdünnten Mineralsäure, z.B. in verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure, vorgenommen. Sie kann auch in einem Gemisch von Wasser und einem mit Wasser mischbaren Lösungs-mittel, z.B. Methanol, Aethanol oder Dioxan, in Gegenwart eines

009839/2267

sauren Ionenaustauschers durchgeführt werden. Solche Ionenaustauscher sind beispielsweise Amberlit[®] I R-100 (Markenname der Firma Röhm und Haas) oder Dowex[®] (Markenname der Firma Dow Chemical).

Der neue Wirkstoff wird, wie weiter vorne erwähnt, peroral oder rektal verabreicht. Die Dosierung hängt von der Applikationsweise, der Spezies, dem Alter und von dem individuellen Zustand ab. Die täglichen Dosen des Wirkstoffs bewegen sich zwischen 2,8 mg/kg und 8,5 mg/kg für Warmblüter. Geeignete Doseneinheitsformen, wie Dragées, Tabletten oder Suppositorien, enthalten vorzugsweise 30-200 mg eines erfindungsgemässen Wirkstoffs.

Doseneinheitsformen für die perorale Anwendung enthalten als Wirkstoff vorzugsweise zwischen 10-90 % einer Verbindung der Formel I. Zu ihrer Herstellung kombiniert man den Wirkstoff z.B. mit festen, pulverförmigen Trägerstoffen, wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit; Stärken, wie Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopektin, ferner Laminariapulver oder Citruspulpapulver; Cellulosederivaten oder Gelatine, gegebenenfalls unter Zusatz von Gleitmitteln, wie Magnesium- oder Calciumstearat oder Polyäthylenglykolen zu Tabletten oder zu Dragée-Kernen. Die Dragée-Kerne überzieht man beispielsweise mit konzentrierten Zuckerlösungen, welche z.B. noch arabischen Gummi, Talk und/oder Titandioxid enthalten können, oder mit einem Lack, der in leichtflüchtigen organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst ist. Diesen Ueberzügen können Farbstoffe zugefügt werden, z.B. zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen.

Als weitere orale Doseneinheitsformen eignen sich Steckkapseln aus Gelatine sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin. Die Steckkapseln enthalten den Wirkstoff vorzugsweise als Granulat, z.B. in Mischung mit Füllstoffen, wie Maisstärke, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls Stabilisatoren, wie Natriummetabisulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) oder Ascorbinsäure. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie flüssigen Polyäthylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

Als Doseneinheitsformen für die rektale Anwendung kommen z.B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination eines Wirkstoffes mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z.B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyäthylenglykole oder höhere Alkanole. Ferner eignen sich auch Gelatine-Rektalkapseln, welche aus einer Kombination des Wirkstoffes und einer Grundmasse bestehen. Als Grundmasse eignen sich z.B. flüssige Triglyceride, Polyäthylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe.

Die folgenden Vorschriften sollen die Herstellung von Tabletten, Dragées, Kapseln und Suppositorien näher erläutern:

a) 500,0 g 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid werden mit 550,0 g Lactose und 292,0 g Kartoffelstärke vermischt, die Mischung mit einer alkoholischen Lösung von 8,0 g Gelatine befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man 60,0 g Kartoffelstärke, 60,0 g Talk, 10,0 g

009839/2267

Magnesiumstearat und 20,0 g hochdisperses Siliciumdioxid zu und presst die Mischung zu 10'000 Tabletten von je 150 mg Gewicht und 50 mg Wirkstoffgehalt, die gewünschtenfalls mit Teilerben zur feineren Anpassung versehen sein können.

b) Aus 1000 g 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid, 379,0 g Lactose und der wässrigen Lösung von 6,0 g Gelatine stellt man ein Granulat her, das man nach dem Trocknen mit 10,0 g kolloidalem Siliciumdioxid, 40,0 g Talk, 60,0 g Kartoffelstärke und 5,0 g Magnesiumstearat mischt und zu 10'000 Dragée-Kernen presst. Diese werden anschliessend mit einem konzentrierten Sirup aus 533,5 g kristallinen Saccharose, 20,0 g Schellack, 75,0 g arabischem Gummi, 250,0 g Talk, 20,0 g kolloidalem Siliciumdioxid und 1,5 g Farbstoff überzogen und getrocknet. Die erhaltenen Dragées wiegen je 240 mg und enthalten je 100 mg Wirkstoff.

c) Um 1000 Kapseln mit je 75 mg Wirkstoffgehalt herzustellen, mischt man 75,0 g 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid mit 198,0 g Lactose, befeuchtet die Mischung gleichmässig mit einer wässrigen Lösung von 2,0 g Gelatine und granuliert sie durch ein geeignetes Sieb (z.B. Sieb III nach Ph.Helv.V). Das Granulat vermischt man mit 10,0 g getrockneter Maisstärke und 15,0 g Talk und füllt es gleichmässig in 1000 Hartgelatine kapseln der Grösse 1.

d) Man bereitet eine Suppositorienmasse aus 10,0 g 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid und 158,5 g Adeps solidus und giesst damit 100 Suppositorien mit je 100 mg Wirkstoffgehalt.

009839/2267

Das nachfolgende Beispiel erläutert die Herstellung der neuen Verbindung der Formel I und von bisher nicht bekannten Ausgangsstoffen, soll jedoch den Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken. Die Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel

a) 65 g 10-Methoxy-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid werden mit 650 ml 2-n. Salzsäure 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsprodukt abgesaugt. Nach Umkristallisieren aus Aethanol erhält man das 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid vom Smp. 215-216°; Ausbeute 49 g, 80 % der Theorie.

Die Ausgangsverbindung, das 10-Methoxy-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid, wird wie folgt hergestellt:

b) 223 g 10-Methoxy-5H-dibenz[b,f]azepin (vgl. J.R. Geigy A.G., belgisches Patent No. 597.793) werden in 1500 ml abs. Toluol unter Rühren auf 30° erwärmt. In das Reaktionsgemisch wird dann ein lebhafter Strom von Phosgen eingeleitet. Man erhöht die Innentemperatur im Verlauf von 3 Stunden auf 95° und hält anschliessend das Reaktionsgemisch eine Stunde bei dieser Temperatur. Dann wird die Phosgenzufuhr unterbrochen, die Wärmequelle entfernt und der Ueberschuss an Phosgen mit trockenem Stickstoff ausgeblasen. Anschliessend saugt man das ausgefallene Reaktionsprodukt ab. Das Filtrat wird unter Wasserstrahlvakuum eingedampft und der Rückstand aus Aethanol kristallisiert. Man erhält eine weitere Menge des Reaktionsproduktes, die mit der ersten Fraktion zusammen aus Aethanol umkristallisiert wird, wonach das 10-Methoxy-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carbonylchlorid bei 138° schmilzt; Ausbeute 221 g, 77 % der Theorie.

c) 215 g des nach b) hergestellten Carbonylchlorids werden in 2000 ml Aethanol unter Rückfluss erhitzt. In die siedende Lösung leitet man während 4 Stunden unter Rühren trockenes Ammoniak

009839/2267

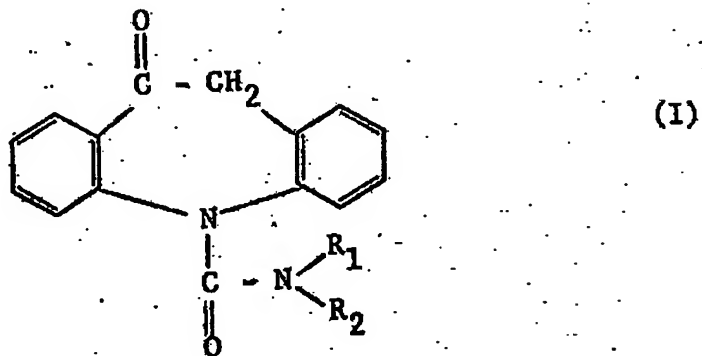
2011087

ein. Anschliessend kühlt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur ab und giesst es in 5000 ml Wasser. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das feuchte Rohprodukt wird aus Aethanol umkristallisiert, wonach man das 10-Methoxy-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid vom Smp. 181° erhält; Ausbeute 148 g, 73 % der Theorie.

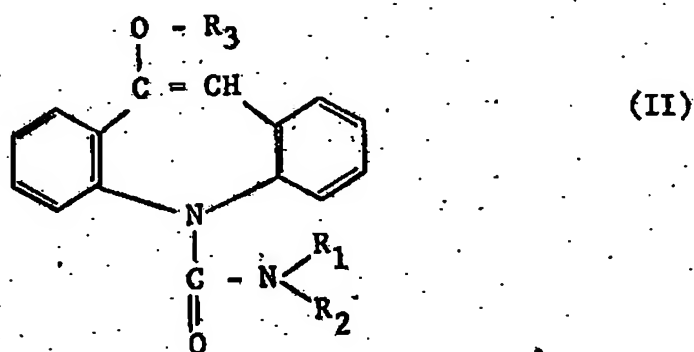
009839/2267

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines neuen Azepinderivats
der Formel I,



in welcher R_1 und R_2 Wasserstoff bedeuten, dadurch gekennzeichnet,
dass man eine Verbindung der Formel II,



in welcher R_1 und R_2 die unter Formel I angegebene Bedeutung
haben und R_3 einen Methylrest bedeutet, hydrolysiert.

2. 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid.

3. Therapeutische Präparate zur Behandlung von psychosomatischen Störungen, gekennzeichnet durch den Gehalt an einer Verbindung der im Anspruch 1 definierten Formel I, in welcher R_1 und R_2 die dort angegebene Bedeutung haben, in Kombination mit einem inerten Trägerstoff und gegebenenfalls weiteren Zuschlagstoffen.

4. Behandlung von psychosomatischen Störungen durch orale oder rektale Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der im Anspruch 1 definierten Formel I, in welcher R_1 und R_2 die dort angegebene Bedeutung haben.

5. Therapeutische Präparate zur Behandlung von Epilepsie, gekennzeichnet durch den Gehalt an einer Verbindung der im Anspruch 1 definierten Formel I, in welcher R_1 und R_2 die dort angegebene Bedeutung haben, in Kombination mit einem inerten Trägerstoff und gegebenenfalls weiteren Zuschlagstoffen.

6. Behandlung von Epilepsie durch orale oder rektale Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der im Anspruch 1 definierten Formel I, in welcher R_1 und R_2 die dort angegebene Bedeutung haben.

7. Therapeutische Präparate zur Behandlung der Trigeminalneuralgie, gekennzeichnet durch den Gehalt an einer Verbindung der im Anspruch 1 definierten Formel I, in welcher R_1 und R_2 die dort angegebene Bedeutung haben, in Kombination

009839/2267

mit einem inerten Trägerstoff und gegebenenfalls weiteren Zuschlagstoffen.

8. Behandlung der Trigeminusneuralgie durch orale oder rektale Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der im Anspruch 1 definierten Formel I, in welcher R_1 und R_2 die dort angegebene Bedeutung haben.

9. Therapeutische Präparate zur Behandlung von zerebraler Spastik, gekennzeichnet durch den Gehalt an einer Verbindung der im Anspruch 1 definierten Formel I, in welcher R_1 und R_2 die dort angegebene Bedeutung haben, in Kombination mit einem inerten Trägerstoff und gegebenenfalls weiteren Zuschlagstoffen.

10. Behandlung von zerebraler Spastik durch orale oder rektale Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der im Anspruch 1 definierten Formel I, in welcher R_1 und R_2 die dort angegebene Bedeutung haben.

EJA/gr/22.1.1970

009839/2287

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.